



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Um clássico intemporal: caso de tuberculose pleural num adolescente

Rodrigo Jorge Varandas

JULHO'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Um clássico intemporal: caso de tuberculose pleural num adolescente

Rodrigo Jorge Varandas

Orientado por:

Dra. Filipa Nunes

JULHO'2019

RESUMO

A tuberculose é uma doença infecciosa atualmente responsável por 1 milhão de novos casos e 250 000 mortes em crianças em todo o mundo. Portugal é um país de baixa incidência, registando 13,2 novos casos por 100 000 crianças.

A estratégia de vacinação com BCG é dirigida a grupos de risco, sendo importante apenas na prevenção das formas graves de doença na criança. A prevalência da tuberculose na população pediátrica traduz a eficácia dos programas de controlo da doença, pois trata-se geralmente de uma primoinfeção.

A tuberculose pleural é responsável por 6% dos casos de tuberculose extrapulmonar. O diagnóstico definitivo é feito pelo isolamento cultural de *Mycobacterium tuberculosis*, o que nem sempre é conseguido. O doseamento da ADA no líquido pleural tem um valor preditivo negativo marcado.

Descreve-se o caso clínico de um adolescente saudável de 13 anos, natural de Portugal, que recorre à urgência por quadro de astenia, anorexia, cansaço fácil e perda ponderal com um mês de evolução. Ao exame objetivo apresentava abolição do murmúrio vesicular à direita, documentando-se um volumoso derrame pleural unilateral. A investigação permitiu o diagnóstico definitivo de tuberculose pleural, tendo o doente apresentado resolução completa após drenagem pleural e cumprimento da terapêutica antibacilar de 1ª linha, sem realização de corticoterapia.

Salienta-se a importância da etiologia tuberculosa no diagnóstico diferencial do derrame pleural na criança mais velha.

O tratamento farmacológico consiste na administração de isoniazida, rifampicina e pirazinamida durante 2 meses, seguida de isoniazida e rifampicina durante mais 4 meses. A drenagem pleural e a corticoterapia podem ter indicação em casos selecionados.

O rastreio de contactos é essencial na identificação da fonte de contágio, permitindo interromper a transmissão da infeção.

Palavras-chave: Tuberculose pleural; Crianças; Diagnóstico; Tratamento

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease which every year causes 1 million new cases and 250 000 deaths in children all around the world. Portugal is a low incidence country, at 13,2 new cases per 100 000 children.

Vaccination with BCG is aimed at risk groups, preventing the most severe forms of disease in children. The incidence of tuberculosis in the pediatric population reflects the efficiency of the disease control programs, because it usually results from a primary infection.

Pleural tuberculosis accounts for 6% of all extrapulmonary tuberculosis. The definitive diagnosis requires the cultural isolation of *Mycobacterium tuberculosis*, which is not always achieved. Measuring the ADA level in the pleural effusion has a strong negative predictive value.

Next we will describe the clinical case of a previously healthy 13-year-old teenager, born in Portugal, that presents with asthenia, loss of appetite, easy tiredness and weight loss over 1 month. At presentation he has no vesicular murmur on the right side, where a massive unilateral pleural effusion is detected. Throughout the investigation a definite diagnosis of pleural tuberculosis is achieved, and the patient achieves complete recovery after pleural drainage and first line antitubercular therapy, without corticotherapy.

Considering tuberculosis as etiology in the differential diagnosis of a pleural effusion in an older child is of paramount importance.

The pharmacological treatment consists in isoniazid, rifampin and pyrazinamide for 2 months, followed by 4 months of isoniazid and rifampin. Pleural drainage and corticotherapy may be beneficial in specific cases.

Contact screening is fundamental in identifying the source of contagion, thus preventing new infections.

Keywords: Pleural tuberculosis; Children; Diagnosis; Treatment

ÍNDICE

SIGLAS E ABREVIATURAS	6
INTRODUÇÃO	7
Epidemiologia da tuberculose.....	7
Fisiopatologia da tuberculose pleural em pediatria	8
Características clínicas da tuberculose pleural em pediatria.....	9
Características imagiológicas da tuberculose pleural em pediatria.....	9
Métodos diagnósticos na tuberculose pleural em pediatria	10
Terapêutica da tuberculose pleural em pediatria.....	14
Rastreio de contactos em pediatria	15
Vacinação com BCG.....	16
CASO CLÍNICO	18
DISCUSSÃO	24
AGRADECIMENTOS.....	30
BIBLIOGRAFIA.....	31

SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA – Adenosina Deaminase

ATS – American Thoracic Society

BAAR – Bacilos Álcool-Ácido Resistentes

BCG – Bacilo Calmette-Guérin

CDC – Center for Disease Control

CDP – Centro de Diagnóstico Pneumológico

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

DGS – Direcção-Geral da Saúde

EUA – Estados Unidos da América

IFN- γ – Interferão-gama

IGRA – Interferon Gamme Release Assays

IMC – Índice de Massa Corporal

OMS – Organização Mundial de Saúde

SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Humana Adquirida

TAAN – Teste de Amplificação de Ácidos Nucleicos

TC – Tomografia Computorizada

TOD – Toma Observada Diretamente

TSA – Teste de Sensibilidade aos Antibióticos

TST – Teste de Sensibilidade à Tuberculina

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VNI – Ventilação Não Invasiva

INTRODUÇÃO

Epidemiologia da tuberculose

A tuberculose é uma doença infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*, assumindo-se como uma causa líder de mortalidade e morbilidade no mundo, particularmente nos países em desenvolvimento e em grupos de risco. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2017, em todo o mundo, se tenham registado 1 milhão de novas infeções em crianças com idade inferior a 15 anos, com 250 mil mortes nesta faixa etária. Na Europa verificou-se, em 2016, uma taxa de notificação de tuberculose em crianças de 7.1 por 100 000 habitantes, o que corresponde a 4,1% do total de casos notificados, sendo a incidência total de 31,6 por 100 000 habitantes. Em Portugal, desde há 10 anos que se tem vindo a registar uma diminuição da incidência e notificação da doença de cerca de 5% ao ano, bem como uma diminuição da proporção de doentes bacilíferos e com tuberculose multirresistente. Em 2016 Portugal registou uma taxa de incidência de tuberculose de 17.8 por 100 000 habitantes, sendo a incidência na população pediátrica de 13,2 por 100 000 habitantes. Portugal é, desde 2015, considerado um país de baixa incidência de tuberculose. No entanto, nem todas as faixas etárias seguem o rumo de melhoria, sendo que se tem verificado um aumento da incidência de casos de tuberculose em crianças com idade igual ou inferior a 5 anos, particularmente na sua forma grave. Em 2017, foram notificados 32 novos casos nesta faixa etária, o que representa uma incidência de 6,1 por 100 000 crianças com idade igual ou inferior a 5 anos, tendo 4 destes casos assumido uma forma grave de doença (disseminada e/ou meníngea), todos com menos de 2 anos de idade e sem registo de vacinação com Bacilo Calmette-Guérin (BCG). ^[1-3]

A tuberculose em idade pediátrica assume um papel de destaque a nível epidemiológico na medida em que a sua ocorrência resulta normalmente de uma primeira infeção, ao contrário do que se verifica nos adultos, onde a reativação é mais frequente. Este facto permite que a leitura da incidência de tuberculose pediátrica traduza a eficácia dos programas de controlo da doença numa população. ^[3, 12, 13]

A tuberculose pode atingir qualquer órgão, sendo a apresentação mais frequente de doença aguda a forma pulmonar, representando 62,4% dos casos notificados em Portugal em 2016. Esta distribuição assume especial relevância ao considerarmos que esta é também a forma que apresenta mais implicações a nível de saúde pública, com potencial disseminação da doença pelos seus contactos próximos. ^[2]

As formas extrapulmonares de tuberculose representam cerca de 15% de todos os casos de doença, especialmente na população imunocomprometida e pediátrica, onde esta percentagem é superior. Na população pediátrica, a nível global, verifica-se que as formas extrapulmonares mais comuns são a tuberculose ganglionar extratorácica, tuberculose do sistema nervoso central e tuberculose pleural, respetivamente. Outras formas possíveis de apresentação, embora menos comuns, são a tuberculose pericárdica, miliar, osteoarticular e cutânea. Em Portugal, após a forma de apresentação pulmonar, são as formas ganglionar extratorácica e pleural que predominam. Estas manifestam-se frequentemente através de uma clínica menos sugestiva e eventualmente frustrante, sobretudo nos quadros ganglionares, com diagnósticos diferenciais mais vastos. Desta forma, embora acarretem um risco de transmissão praticamente nulo, podem constituir nalguns casos um verdadeiro desafio diagnóstico, aumentando o tempo necessário até ao início de terapêutica adequada. ^[5, 6, 15]

Fisiopatologia da tuberculose pleural em pediatria

A tuberculose pleural na idade pediátrica, mais frequente nos adolescentes e rara na idade pré-escolar, ocorre como primoinfeção ou, mais raramente, como ativação de infeção latente. Ao contrário do que se já se postulou anteriormente, é atualmente aceite que a tuberculose pleural resulta de uma infeção paubacilar de micobactérias do espaço pleural provenientes de lesão pulmonar parenquimatosa, que pode ser objetivada imagiologicamente através de radiografia simples do tórax em cerca de 50% dos casos, ou por tomografia computadorizada (TC) torácica em cerca de 80% dos casos, mesmo que a clínica não seja indicativa de doença pulmonar. Num estágio inicial, a resposta imunológica que ocorre no espaço pleural aumenta a produção de líquido pleural e diminui a sua reabsorção, verificando-se um predomínio de neutrófilos nas primeiras 24

a 96h, passando depois os linfócitos a dominar, culminando com a formação de granulomas pleurais e produção de interferão-gama (IFN- γ) e de adenosina deaminase (ADA) pelos linfócitos CD4⁺ Th1, fenômenos estes que ajudam a compreender algumas características diagnósticas desta entidade, como veremos mais à frente. [14, 16]

Características clínicas da tuberculose pleural em pediatria

A tuberculose pleural na população pediátrica afeta principalmente jovens do sexo masculino no rácio de 2:1, com um quadro que se desenvolve em menos de 1 mês em 70% dos doentes, e em menos de 1 semana em 35% dos casos. A clínica em jovens imunocompetentes é caracterizada por dor tipo pleurítica e tosse não produtiva em 80% dos casos, sendo que a dor normalmente precede a tosse. A ocorrência de dispneia vai depender da dimensão do derrame pleural. Outros sintomas que estão presentes em 30-50% dos casos são febre, suores noturnos, astenia e perda ponderal. [14, 16, 17]

Características imagiológicas da tuberculose pleural em pediatria

Imagiologicamente, o derrame pleural é tipicamente unilateral, com discreta preferência pelo lado direito (55%) e de dimensão reduzida, ocupando menos de 1/3 do hemitórax em 80% dos casos. A coexistência de doença parenquimatosa, que se verifica em 50% dos casos, é quase sempre homolateral, e mais frequentemente ocorre nos lobos inferiores do pulmão, indicando primoinfeção, ao passo que a sua deteção nos lobos superiores é mais comum na população adulta e associa-se a reativação de infeção latente. O estudo complementar com TC está atualmente aconselhado na medida em que se assume como o método mais sensível e específico para avaliar simultaneamente a lesão pleural e o parênquima pulmonar, onde por este método é possível observar lesões em 80% dos casos de tuberculose pleural. [14, 16, 17]

Métodos diagnósticos na tuberculose pleural em pediatria

O teste de sensibilidade à tuberculina (TST), ou prova de Mantoux, consiste na injeção intradérmica de uma pequena quantidade de proteínas purificadas derivadas dos bacilos de tuberculose, levando a uma reação de hipersensibilidade retardada, tipo IV, mediada por células, que quando positiva se manifesta por um surgimento tardio (>24h) de uma induração eritematosa circular, eventualmente com formação de vesículas e necrose. A leitura do teste baseia-se na medição da induração, podendo variar com as características do indivíduo. Embora se trate de um teste facilmente acessível e amplamente utilizado, são vários os fatores identificados que podem levar a falsos positivos e falsos negativos, sendo ainda de extrema relevância destacar que este teste não permite a distinção entre doença aguda ou infecção latente. No que toca à sua aplicabilidade no diagnóstico da tuberculose pleural, as séries mais antigas apontavam uma positividade do teste na quase totalidade dos casos de efusão tuberculosa. No entanto, com base em estudos mais recentes, sabe-se que casos de tuberculose pleural confirmados por isolamento cultural de agente na população pediátrica podem cursar com um TST negativo em 40% dos casos, o que evidencia o risco associado ao uso deste método para o diagnóstico de doença aguda, pelo que a sua utilização rotineira no diagnóstico de tuberculose pleural não está recomendada. [3, 7, 14, 18, 28, 29, 30]

É possível ainda dosear o IFN- γ através da realização de *interferon gamma release assays* (IGRA). Este teste assenta na resposta imune mediada por células, através do doseamento de IFN- γ libertado por células imunitárias perante o contacto com antígenos de *M. tuberculosis*. Na tuberculose pleural, a sensibilidade e especificidade deste teste em amostras de sangue periférico é de 77% e 71%, respetivamente, e de 72% e 78% em amostras de líquido pleural. Comparativamente ao TST, o IGRA apresenta maior sensibilidade e especificidade, com a vantagem acrescida de que não é influenciado pela vacinação prévia com BCG. No entanto, e à semelhança da prova de Mantoux, não distingue doença aguda de infecção latente, reconhecendo apenas uma sensibilização do organismo à micobactéria, o que limita a sua utilidade no diagnóstico de doença aguda. Tendo em conta a baixa disponibilidade, custo elevado e tempo necessário para um resultado, a realização de IGRA para o diagnóstico de tuberculose pleural não está recomendada. [14, 16, 17, 24].

A toracocentese diagnóstica pode ser dispensada perante um doente com diagnóstico definitivo de tuberculose pulmonar através do isolamento de agente na expectoração e sem outros fatores que sugiram uma etiologia alternativa para o derrame; nos restantes casos, a toracocentese está sempre indicada pois é a única forma de obter um diagnóstico. Tipicamente, o líquido tem características de exsudado, com uma concentração proteica > 3.0 g/dL, LDH > 500 UI/L, pH < 7.40 e glucose 60-100 mg/dL. A contagem celular mostra normalmente uma concentração de células nucleadas entre 1000 a 6000 células por mm^3 , de predomínio linfocítico com rácio linfócitos/neutrófilos > 0.75 . No entanto, como já vimos atrás, um predomínio de neutrófilos não afasta necessariamente o diagnóstico, pois nos primeiros dias após a infeção este tipo celular é o dominante do derrame, e só posteriormente se torna linfocítico devendo ser enquadrado na evolução clínica do doente. [14, 16, 17, 24]

O principal elemento cujo doseamento no líquido pleural se mostra valioso é a ADA, sendo que valores > 40 U/L apresentam uma sensibilidade $> 92\%$ para etiologia tuberculosa, numa relação diretamente proporcional, especialmente em países com elevada incidência da doença. Fundamentalmente, o doseamento da ADA tem valor preditivo negativo marcado, com valores < 40 U/L excluindo virtualmente o diagnóstico. Um doseamento no intervalo 40-60 U/L obriga à exclusão de outras patologias, nomeadamente brucelose, febre Q, linfoma e artrite reumatoide. A especificidade da ADA pode ser melhorada pelo doseamento de ambas as isoenzimas da ADA: a ADA 1, menos específica de etiologia tuberculosa; e a ADA 2, exclusiva da ação dos monócitos e mais específica para a tuberculose. No entanto, os estudos atuais sobre o benefício do doseamento de ambas as formas carecem de validação clínica numa população de dimensão adequada. [14, 16, 17, 24]

O exame direto do líquido pleural pode evidenciar a existência de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), mas isto acontece em menos de 10% dos casos (exceção a este valor são os doentes infetados com vírus da imunodeficiência humana [VIH] ou com empiema, onde a taxa de deteção ronda os 20%), tornando-se inclusive mais rara a deteção com o progredir da doença. O exame cultural, por outro lado, resulta no isolamento do agente e permite a realização de teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) em 30% dos casos. É importante destacar que, considerando a fisiopatologia já apresentada da doença, é comum a existência de doença

parenquimatosa simultânea, mesmo que não seja possível a sua evidência imagiológica, o que justifica a indicação vigente de proceder à colheita de expetoração e/ou suco gástrico nas crianças para exame direto e cultural de micobactérias. A evidência atual relativa à tuberculose pleural aponta para uma positividade de micobactérias no exame cultural de expetoração > 50% mesmo na ausência de evidência clínica ou imagiológica de doença parenquimatosa. Assim, a associação de ambas as colheitas está aconselhada e resulta numa taxa de positividade superior a 80%, auxiliando assim o diagnóstico. [14-17]

A realização de biópsia pleural está indicada em casos selecionados, especificamente quando os elementos obtidos a partir do líquido pleural não são suficientes para definir o diagnóstico e se mantém a suspeição clínica, nomeadamente se ADA < 40 U/L, ou quando existe tuberculose pulmonar confirmada, mas a apresentação clínica ou outros achados fundamentam dúvida razoável quanto à etiologia do derrame. A deteção de caseomas necrotizantes na biópsia pleural é elemento suficiente para um diagnóstico presuntivo de tuberculose pleural, sendo o diagnóstico fortalecido quando se associa a deteção de BAAR no exame direto. O exame cultural da biópsia deverá ser sempre realizado, apresentando uma taxa de positividade superior à do líquido pleural. [14-17, 24]

Com base na evidência clínica disponível e já apresentada, Vorster *et al.* apresentou em 2016 uma sugestão de algoritmo para a marcha diagnóstica de um doente com suspeita de tuberculose pleural, e que se apresenta na FIGURA 1. [16]

O diagnóstico definitivo da doença é definido pela OMS e pela Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP) como a identificação laboratorial de *Mycobacterium tuberculosis* em produtos orgânicos, o que permite ainda a definição do perfil de suscetibilidade aos antibacilares, passo crucial para a decisão terapêutica. No entanto, esta identificação nem sempre é possível, quer pelas limitações inerentes à colheita de produtos na população pediátrica, quer pela maior incidência de doença extrapulmonar comparativamente aos adultos, com doença paubacilar. Assim sendo, define-se como diagnóstico presuntivo o doente que apresenta prova de Mantoux positiva, radiografia sugestiva, histologia sugestiva e/ou resposta favorável ao tratamento antibacilar. É

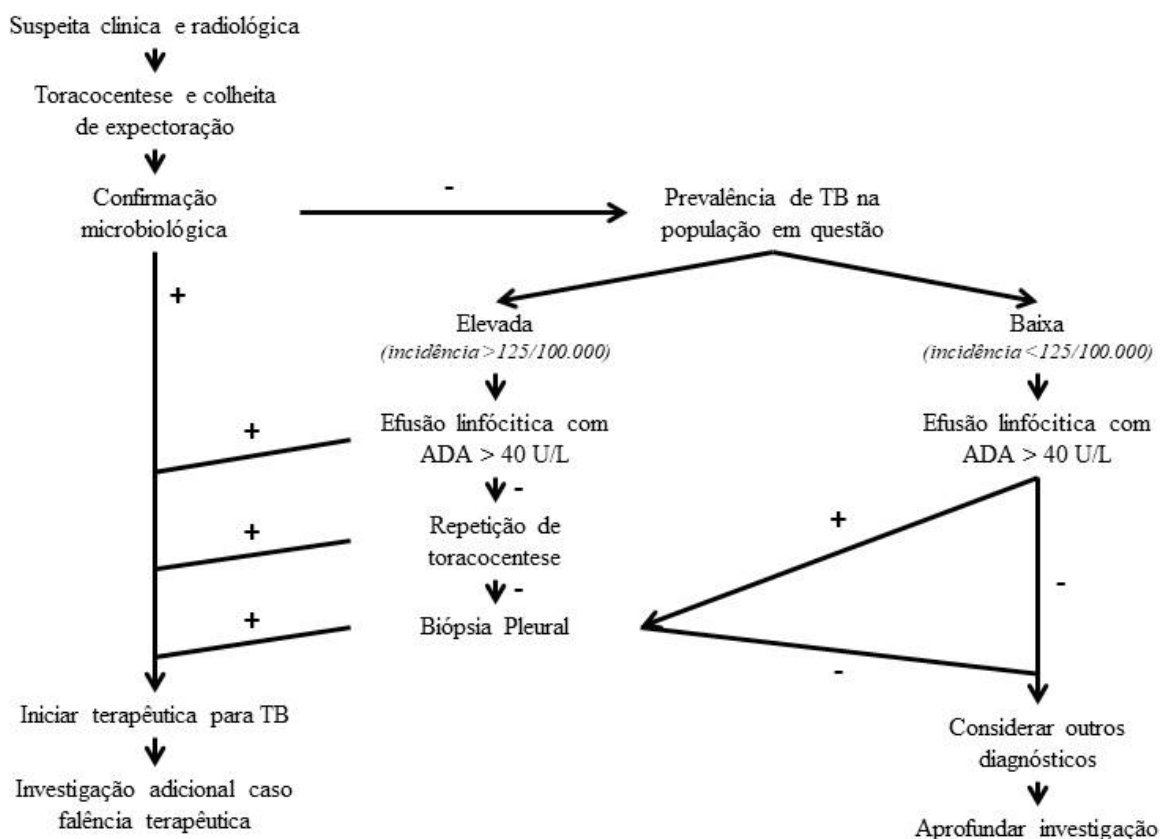


FIGURA 1 – Proposta de algoritmo para marcha diagnóstica em caso suspeito de tuberculose pleural. Adaptado de Vorster *et al.* ^[16]

possível ainda o diagnóstico suspeito no caso do doente onde se identifique contacto com doente bacilífero e que apresente clínica sugestiva. ^[4, 7, 14, 15]

Embora ainda não exista um consenso universal, é inegável que os testes de biologia molecular têm assumido um papel cada vez mais presente no diagnóstico de tuberculose, particularmente nos países desenvolvidos. Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) apresentam uma sensibilidade e especificidade próximas de 100% nas amostras respiratórias, descendo até aos 43-76% noutras amostras biológicas, com a vantagem acrescida de permitirem uma resposta em 24-48h e ainda a capacidade de identificarem através da deteção de mutações específicas o padrão mais comum de resistência à rifampicina. No entanto, o seu custo é dispendioso, e necessitam de um laboratório com técnicos experientes e equipamento específico, daí que a sua utilização,

embora já recomendada pela DGS em casos específicos, não seja ainda rotineira. [7, 14, 15, 18]

Terapêutica da tuberculose pleural em pediatria

As orientações atuais definem que a terapêutica da tuberculose pleural nas crianças é igual à utilizada na tuberculose pulmonar, tendo como fundamento a evidência vigente de que a tuberculose pleural tem origem numa infeção pulmonar parenquimatosa, mesmo sem evidência clínica ou imagiológica deste facto. [16]

A drenagem do derrame pleural está indicada apenas com o intuito de alívio sintomático em doentes que se apresentem com dispneia marcada, visto que a evidência clínica sobre os benefícios a médio/longo prazo desta terapêutica em associação à terapêutica antibacilar ainda não está bem definida. Parece haver algum benefício em provas de função respiratória decorridos 6 meses do início da terapêutica, mas que perdem relevância estatística ao final de 12 meses. Por outro lado, parece haver uma diferença estatisticamente significativa no espessamento pleural residual do quadro a médio/longo prazo, embora a repercussão desta diferença na função respiratória dos doentes não esteja ainda definida. Assim sendo, a utilização rotineira de drenagem do derrame pleural não tem benefício clínico comprovado. [17, 18]

A terapêutica para tuberculose pleural consiste na administração de terapêutica tripla com isoniazida, rifampicina e pirazinamida durante 2 meses, seguida de isoniazida e rifampicina durante mais 4 meses. Na fase inicial, a administração adicional de etambutol pode ser equacionada em doentes com idade > 5 anos caso exista uma taxa de resistência à rifampicina > 4% na população, ou caso a doença seja extensa e com elevada carga bacilífera, o que raramente ocorre na tuberculose pleural. Adicionalmente, a Sociedade Portuguesa de Pediatria aconselha a administração de corticoterapia em casos específicos, onde se inclui a tuberculose com envolvimento das serosas. Esta deve ser administrada na dose 1-2 mg/Kg/dia durante as 3 a 4 semanas inaugurais de tratamento, seguido de 2 semanas de desmame. No entanto, as normas vigentes da Direção-Geral da Saúde (DGS), elaboradas pelo Programa Nacional para a

Tuberculose, não preconizam a administração de corticoterapia na tuberculose pleural, limitando-se à tuberculose pericárdica e meníngea. [14, 17, 18, 22, 34]

Perante uma tuberculose pleural com agente suscetível ao esquema antibacilar de 1ª linha, a resposta clínica e imagiológica do doente costuma ser favorável, com apirexia em 2-4 semanas, e reabsorção do derrame pleural em 6-12 semanas, dependendo da dimensão da efusão aquando da apresentação. [4, 7, 16, 17]

Rastreio de contactos em pediatria

Sendo a tuberculose uma doença altamente transmissível na sua forma mais comum, a pulmonar, e que a melhor forma de conter esta transmissão é o tratamento adequado dos casos contagiosos, percebe-se que o rastreio de contactos seja uma medida fulcral do ponto de vista de saúde pública para o controlo da doença, travando a cadeia de transmissão. O risco infeccioso do doente depende da sua apresentação clínica, sendo geralmente aceite que apenas as formas com envolvimento das vias aéreas podem transmitir a infeção. São estas as formas pulmonar, laríngea e pleural, esta última inserida neste grupo devido à grande sobreposição verificada entre tuberculose pleural e lesão pulmonar parenquimatosa sem evidência clínica ou imagiológica, como já foi abordado neste trabalho. Para efeitos de risco, considera-se uma exposição significativa o contacto com o indivíduo doente, na mesma sala, com valor cumulativo superior a 8h (doentes com baciloscopia positiva) ou 40h (doentes com baciloscopia negativa), ocorrido 1-3 meses antes do diagnóstico do caso índice. Nas crianças com idade inferior a 5 anos ou imunocomprometidas, estes critérios são mais restritos, devido à maior suscetibilidade desta população à infeção. [8, 22, 30, 34]

Após identificação de um caso de tuberculose, devem então ser rastreados todos os contactos com o doente que possam integrar essa definição, com destaque para coabitantes, colegas de trabalho, familiares e profissionais de saúde, sendo as crianças com idade inferior a 5 anos ou imunocomprometidas um grupo ao qual devemos estar particularmente atentos, visto ser especialmente suscetível a evoluir de infeção latente para doença ativa. O rastreio dos contactos consiste então em 3 pilares: história clínica detalhada para exclusão de queixas; teste tuberculínico e/ou IGRA; radiografia simples

do tórax. A primeira etapa do rastreio dos contactos será sempre a exclusão de doença ativa, realizada através de inquérito de sintomas e radiografia torácica. Após exclusão de doença ativa e aceite o diagnóstico de infeção latente, deve ser iniciado o esquema terapêutico adequado, tratando o doente, prevenindo desta forma uma ativação futura da doença, o que representa uma mais valia quer para a saúde do indivíduo, quer numa perspetiva de saúde pública. [8, 22, 34]

À semelhança do tratamento da tuberculose doença aguda, a adesão terapêutica é de máxima importância para assegurar a erradicação da micobactéria nos casos de infeção latente. Para isto, é papel fundamental do Centro de Diagnóstico Pneumológico e de todos os clínicos que acompanhem o doente, o fornecimento de informação completa e adequada, bem como aplicação de estratégias que assegurem a adesão e cumprimento terapêutico. [8, 34]

Vacinação com BCG

A vacinação com BCG apresenta uma eficácia comprovada na prevenção de tuberculose na sua forma grave – meníngea ou miliar – na idade pediátrica, não tendo influência nas restantes formas de tuberculose, nomeadamente a forma pulmonar, que é a principal responsável pela disseminação de doença na comunidade. Compreende-se assim que o controlo da incidência da doença consegue-se não através da vacinação, mas sim através da gestão rápida e adequado do doente infetado com tuberculose pulmonar, bem como no rastreio e tratamento dos casos de infeção latente. A eficácia da vacina na prevenção das formas graves de tuberculose diminui à medida que aumenta o intervalo de tempo após a sua administração. A literatura consultada aponta para uma eficácia de 59% decorridos 15 anos e de 0% aos 20 anos após a administração da vacina. Em 2016, a epidemiologia da tuberculose em território nacional permitiu que este fosse considerado um país de baixa incidência da doença (<20/100.000 habitantes), o que permitiu alterar a estratégia de vacinação com BCG de universal para seletiva. Esta incide sobre grupos de risco, nomeadamente: crianças sem registo de BCG ou sem cicatriz vacinal e provenientes de países com elevada incidência de tuberculose; que terminaram o processo de rastreio de contactos e/ou esquema de profilaxia; que tenham

contacto regular com indivíduo VIH-positivo, dependência de álcool ou drogas, natural de país com elevada incidência de tuberculose ou antecedentes de tuberculose; pertencentes a comunidade com risco elevado de tuberculose e ainda viajantes para países com elevada incidência de tuberculose e estadia superior a 3 meses. O sucesso desta estratégia irá depender em grande parte da sensibilidade clínica em identificar e abordar corretamente as crianças em risco, bem como identificar e tratar de forma célere os casos de infeção aguda, controlando assim o risco de disseminação da doença. [3, 5, 9, 23]

É com base nas premissas apresentadas que surge este trabalho, que pretende consciencializar os profissionais para a ocorrência de tuberculose na idade pediátrica, nomeadamente na sua forma pleural, capacitando-os de ferramentas para melhor abordar este potencial desafio diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Adolescente do sexo masculino, 13 anos de idade, natural de Portugal.

Como antecedentes familiares: mãe de 43 anos, empregada doméstica, asmática, natural de Minas Gerais, Brasil; pai, 45 anos, operário de construção civil, saudável, natural de São Vicente, Cabo Verde; 3 irmãos de 2, 7 e 9 anos, saudáveis; outros irmãos de fratria paterna residentes em Cabo Verde, com os quais nunca contactou, não sendo possível apurar antecedentes; sem doenças de carácter heredo-familiar conhecidas.

Como antecedentes pessoais: gestação vigiada, com parto distócico por ventosa às 40 semanas e 6 dias no Hospital Garcia de Orta, com Índice de Apgar 9/10, peso à nascença de 3040 gramas, perímetro cefálico de 35 centímetros e comprimento de 51 centímetros. Regista-se no período neonatal necessidade de VNI por CPAP por aspiração de líquido meconial, bem como internamento por hiperbilirrubinémia com bilirrubina total máxima de 24,5 mg/dL, tendo cumprido fototerapia. Aleitamento materno exclusivo até à diversificação alimentar aos 6 meses que decorreu sem intercorrências. Desenvolvimento estatura-ponderal adequado no percentil 50-75. Desenvolvimento psicomotor adequado. História de varicela não complicada. Sem registo de outras doenças ou internamentos, sem toma de medicação habitual. Programa nacional de vacinação atualizado, com BCG.

O doente é admitido por quadro com um mês de evolução indolente caracterizado por astenia, anorexia, cansaço para esforços e perda de peso não quantificada. À sintomatologia descrita junta-se febre não quantificada, sudorese noturna e mialgias, motivo pelo qual recorre ao seu médico assistente, onde é medicado com claritromicina durante 7 dias, com o diagnóstico de amigdalite aguda de etiologia bacteriana. Após início de antibioterapia, refere período de 48h de apirexia, mas com manutenção da restante sintomatologia. Por retorno da febre, bem como manutenção do restante quadro, recorre novamente ao seu médico assistente, sendo reavaliado e orientado para o Serviço de Urgência Pediátrica do Hospital Garcia de Orta por abolição do murmúrio vesicular no hemitórax esquerdo.

Ao longo da evolução do quadro descrito nega tosse, rinorreia, toracalgia, cefaleias, diarreia, obstipação, vómitos, náuseas, bem como contexto de doença aguda

em familiares ou contactos próximos. Sem contacto com animais. Sem viagens recentes. Contacto frequente com primos e tios residentes no Brasil.

Ao exame objetivo à admissão estava consciente e colaborante, com peso de 47,1Kg e altura de 161 cm (IMC 18.18 Kg/m²). Dispneico para pequenos esforços, com saturação periférica de O₂ de 96% em ar ambiente. Mucosas ligeiramente descoradas, mas hidratadas, sem alteração do tempo de reperfusão capilar e sem exantemas ou outras alterações cutâneas. À auscultação cardíaca: S1 e S2 presentes, normofonéticos, rítmicos, sem sopros ou extra sons. À auscultação pulmonar: abolição do murmúrio vesicular nos 2/3 inferiores do hemitórax esquerdo, sem ruídos adventícios, bem como diminuição da transmissão das vibrações vocais e macicez à percussão também nos 2/3 inferiores do hemitórax esquerdo. O abdómen encontrava-se timpanizado à percussão, com hepatomegalia palpável. Sinais de Kernig e Brudzinsky negativos, sem rigidez da nuca. Orofaringe sem eritema, exsudados ou pontilhado hemorrágico. Otoscopia bilateralmente sem alterações. Sem adenomegalias palpáveis.

No dia de internamento realiza avaliação analítica (TABELA 1), na qual se destaca anemia normocítica e hipocrômica, sem alterações da série branca, bem como velocidade de sedimentação de 120mm/h e doseamento de PCR de 6,25 mg/dL. As serologias virais pedidas (AgHBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc, Ac anti HCV, Ac VIH 1 e 2, VCA IgG e VCA IgM) foram todas negativas. A radiografia simples do tórax (Figura 2) evidenciou uma hipotransparência total do hemitórax esquerdo com desvio do mediastino para a direita. Realiza também ecografia torácica, que confirma o extenso derrame pleural à esquerda, com espessamento pleural e sinequias, bem como discreto derrame pleural livre à direita, fina lâmina de líquido adjacente ao ápex cardíaco, mínima ascite peri-hepática e peri-esplénica. O estudo imagiológico é complementado com TC torácica (Figura 3) que, adicionalmente aos achados descritos na ecografia torácica, acrescenta ausência de condensações alveolares, nódulos ou cavitações pulmonares, e exclui adenopatias mediastino-hilares ou nos escavados axilares. Procede-se também ao teste de tuberculina, cuja leitura às 72h seria de 0mm.

	VALOR	UNIDADE	VAL REF		VALOR	UNIDADE	VAL REF
Eritrócitos	3.88	10 ¹² /L	3.80-6.50	Glucose	94	mg/dL	60-110
Hemoglobina	99	g/L	115-180	Ureia	25	mg/dL	16-48
Hematócrito	0.305	L/L	0.370-0.540	Creatinina	0.8	mg/dL	0.4-0.9
V.G.M.	78.6	fL	76.0-96.0	Sódio	138	mmol/L	135-145
H.G.M.	25.4	pg	27.0-32.0	Potássio	4.7	mmol/L	3.5-5.0
C.C.H.M.	323	g/L	300-360	Fósforo	4.5	mg/dL	2.5-4.5
RDW	14.1	%	11.5-15.0	Ácido Úrico	2.8	mg/dL	3.4-7.0
Plaquetas	303	10 ⁹ /L	130-400	Albumina	3.3	g/dL	3.5-5.0
V.M.P.	7.4	fL	7.2-11.1	Bil.Total	0.5	mg/dL	<1.2
Leucócitos	7.0	10 ⁹ /L	4.0-11.0	AST	26	UI/L	<40
Neutrófilos	5.43 (77.6%)	10 ⁹ /L	1.90-8.00	ALT	34	UI/L	<50
Linfócitos	0.90 (12.8%)	10 ⁹ /L	0.90-5.20	FA	125	UI/L	40-129
Monócitos	0.57 (8.1%)	10 ⁹ /L	0.16-1.00	LDH	385	UI/L	240-480
Eosinófilos	0.05 (0.7%)	10 ⁹ /L	0.00-0.80	VS	120	mm	<10
Basófilos	0.06 (0.8%)	10 ⁹ /L	0.00-0.20	PCR	6.25	mg/dL	<0.2

TABELA 1 – Avaliação analítica no dia de internamento

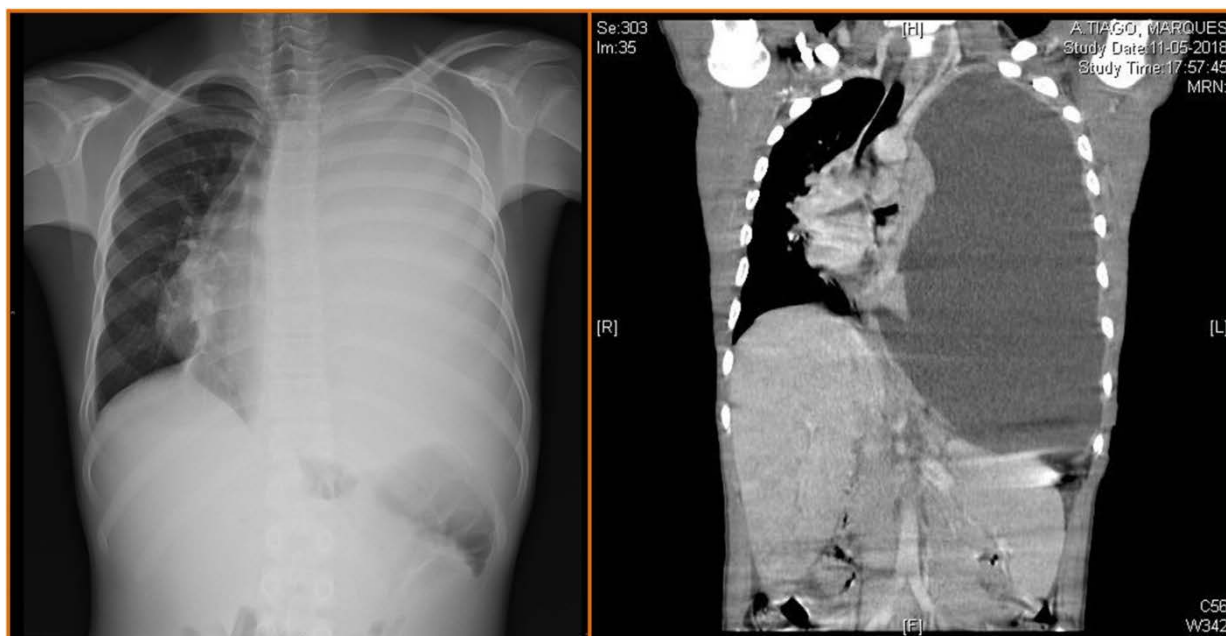


FIGURA 2 (ESQUERDA) – Radiografia torácica realizada à admissão

FIGURA 3 (DIREITA) – TC tórax realizada à admissão

	VALOR	UNIDADE
pH	7.30	
Densidade	1030	
Glucose	38	mg/dL
Proteínas Totais	5.1	g/dL
Colesterol	67	mg/dL
LDH	1103	UI/L
ADA	55.90	U/L
Amilase	58	UI/L
Contagem Celular	213	cél./uL
	30% Neutrófilos	
	54% Linfócitos	
	16% Monócitos	

TABELA 2 – Exame citoquímico do líquido pleural de toracocentese diagnóstica

Com base na história clínica e nos exames complementares de diagnóstico realizados, foi internado no serviço de pediatria do Hospital Garcia de Orta para vigilância e investigação, iniciando antibioterapia empírica com ceftriaxone endovenoso.

Ao 2º dia de internamento, realiza toracocentese diagnóstica com exame citoquímico do líquido pleural (TABELA 2) que registou contagem celular de 213 células/uL de predomínio linfocítico, 5.1 g/dL de proteínas totais, glucose de 38 mg/dL, LDH de 1103 U/L e ADA 55,90 U/L. É realizado ainda exame micobacteriológico direto do líquido pleural, que foi negativo, e exame cultural. Foram também obtidas 3 amostras de suco gástrico. O exame micobacteriológico direto destas foi negativo, sendo realizado também exame cultural.

Ao 5º dia de internamento, após discussão do caso com a cirurgia cardiorácica, opta-se por realizar toracocentese evacuadora com biópsia pleural e colocação de dreno torácico. O dreno iria permanecer um total de 3 dias, sendo que à data da sua remoção drenou 3000cc de líquido sero-hemático. Enviadas novas amostras de líquido pleural e da biópsia, com exame micobacteriológico direto negativo.

Perante os resultados obtidos durante a investigação, foi admitido o diagnóstico de tuberculose pleural, pelo que se descontinua a terapêutica com ceftriaxone e inicia terapêutica antibacilar com isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida.

Realizada colheita de sangue periférico para realização de TAAN, que seria positivo para pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* no líquido pleural e negativo na amostra de sangue periférico. Realizou-se também teste IGRA em amostra de sangue periférico, que foi positivo.

Ao 7º dia de internamento realiza ecocardiograma transtorácico, onde se destaca uma imagem pediculada no teto superior da aurícula direita, sugestivo de endocardite infecciosa ou mixoma auricular.

Dos exames culturais colhidos durante o internamento, foram negativas todas as amostras de suco gástrico, bem como a primeira amostra de líquido pleural. Foram positivos para *Mycobacterium tuberculosis* os exames culturais da segunda colheita de líquido e da biópsia pleural. O exame anatomopatológico da biópsia revelou granulomas caseosos necrotizantes pleurais, a favor de etiologia tuberculosa.

Ao longo do internamento evoluiu favoravelmente, com melhoria das queixas e do quadro clínico, e apirexia desde o início da terapêutica antibacilar.

Tem alta para o domicílio após 11 dias de internamento, mantendo à auscultação diminuição do murmúrio vesicular no 1/3 inferior do hemitórax esquerdo. A reavaliação imagiológica por radiografia simples do tórax (FIGURA 4) mostrou uma diminuição considerável do volume do derrame pleural, agora sem desvio das estruturas do mediastino.

É orientado para consulta de cardiologia pediátrica e cirurgia cardiorádica. A avaliação em cardiologia pediátrica passou pela realização de um ecocardiograma transesofágico, sem alterações descritas. Adicionalmente é acompanhado no Centro de Diagnóstico Pneumológico, que identifica nos três irmãos infeção latente através de IGRA positivo sem alterações imagiológicas, bem como o caso de uma prima de 19 anos residente no Brasil mas de férias em Portugal com tuberculose doença aguda, que se aceita como sendo o caso índice.

O doente cumpriu terapêutica antibacilar com isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida durante 2 meses, seguido de 4 meses com isoniazida e rifampicina, sempre com boa tolerância aos fármacos e resolução clínica de todas as queixas. Na FIGURA 5 apresenta-se a radiografia torácica realizada 2 meses após a conclusão do esquema terapêutico, com resolução completa das alterações descritas.

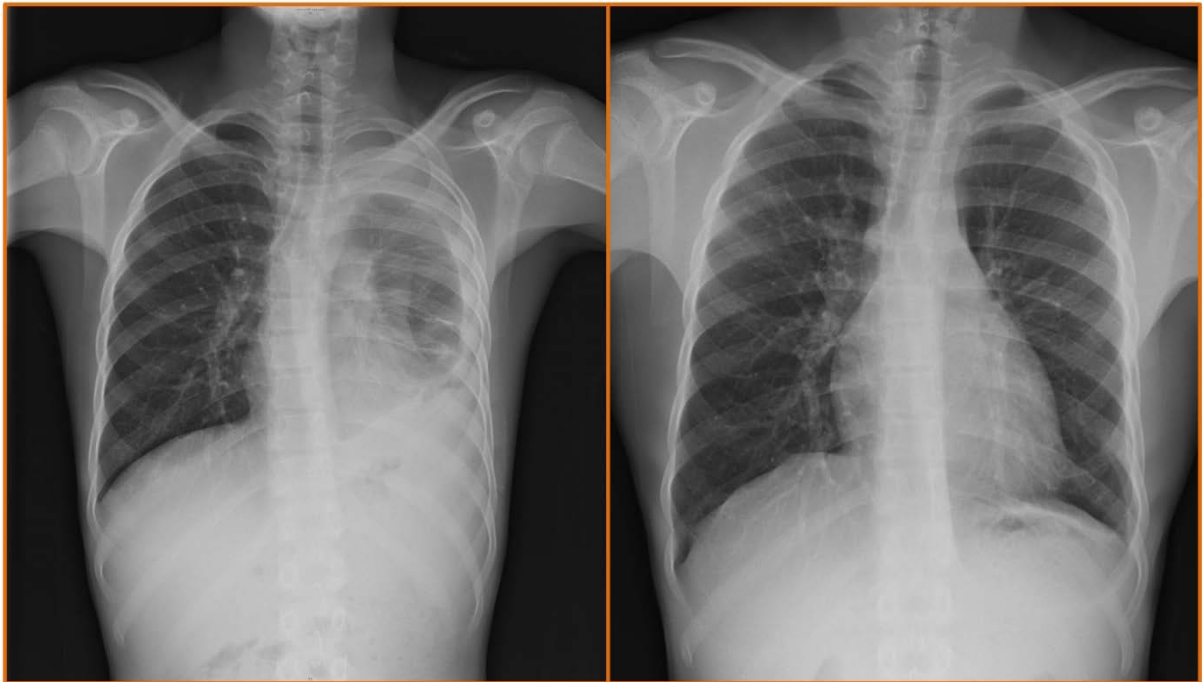


FIGURA 4 (ESQUERDA) – Radiografia torácica à data de alta

FIGURA 5 (DIREITA) – Radiografia torácica após terminar terapêutica

DISCUSSÃO

A abordagem do quadro apresentado obriga a discutir o diagnóstico diferencial de derrame pleural num adolescente previamente saudável. As principais etiologias de derrame pleural nos adultos são a insuficiência cardíaca congestiva e doença maligna, seguido de patologia infecciosa. No entanto, na idade pediátrica, mais de 50% dos casos têm como origem uma causa infecciosa, sendo os restantes causados por linfoma, patologia renal, trauma e insuficiência cardíaca. Dentro da causa infecciosa, a etiologia bacteriana é dominante, sendo o agente mais comum o *Streptococcus pneumoniae*, seguido de *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* tipo-b. A tuberculose surge como etiologia em 2-36% dos derrames pleurais, podendo ter, ou não, doença pulmonar associada. Desta forma, um derrame pleural num adolescente previamente saudável obriga à exclusão de tuberculose como causa. [5, 25, 26]

O caso apresentado permitiu o diagnóstico definitivo de tuberculose pleural, com o isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* no líquido e biópsia pleural, condição indispensável para o diagnóstico definitivo. No entanto, o exame cultural da primeira amostra de líquido pleural foi negativo. Nestes casos, proceder ao exame micobacteriológico de uma segunda amostra de líquido pleural permite aumentar a probabilidade de isolamento cultural para 77,8%, facto que se verificou neste doente. Se consultarmos o panorama nacional, de todos os casos de tuberculose diagnosticados em Portugal em 2016, apenas 61% cumpriram os critérios definidos para o diagnóstico definitivo através do isolamento cultural, sendo este valor de 71% dentro do grupo europeu de 53 países definido pela OMS. As formas extrapulmonares são as que mais carecem de confirmação cultural, devido à sua apresentação paubacilar, sendo a população pediátrica outro subgrupo com menor taxa de confirmação, o que se explica, parcialmente, pela maior percentagem de tuberculose extrapulmonar, conjuntamente com a maior dificuldade de obtenção de amostras biológicas, nomeadamente expectoração, quando aplicável. [1-3, 5]

A velocidade de sedimentação elevada correlaciona-se positivamente com a ocorrência de tuberculose; no entanto, o seu valor não se correlaciona com a doença pulmonar ou extrapulmonar, com a severidade da doença ou com o prognóstico, sendo que até 33% das crianças com diagnóstico de tuberculose apresentam uma velocidade

de sedimentação dentro do intervalo da normalidade, motivo pelo qual o doseamento deste parâmetro como apoio ao diagnóstico de tuberculose parece ter pouco valor. A ausência de linfocitose no sangue periférico é uma das características descritas associadas à tuberculose pleural que se constatou neste caso. [27]

O exame citoquímico do líquido pleural é também altamente sugestivo de tuberculose pleural. Neste verificamos um rácio LDH líquido pleural/ LDH sérico = 2.86, classificando-se como exsudado de acordo com os critérios de Light, o que vai ao encontro da etiologia em questão. O pH < 7.40 e concentração de proteínas > 3.0 g/dL são concordantes com os valores tipicamente encontrados nesta patologia. A conjugação do doseamento de ADA de 55.90 U/L (>40 U/L) e do rácio linfócitos/neutrófilos de 1.76 (>0.75) é achado suficiente para um diagnóstico presuntivo de tuberculose quando integrado num quadro clínico sugestivo. Este diagnóstico é também possível no doente onde haja deteção de granulomas caseosos na biópsia pleural, independentemente da deteção de BAAR no exame direto, como se verificou neste doente. [13, 16, 17]

Um dos achados deste doente merecedor de análise é o facto do TST, ou prova de Mantoux, ter sido negativo, com uma leitura de 0mm às 72h. As especificidades deste teste foram já abordadas, sendo agora relevante debruçar-nos sobre os fatores que motivam a existência de falsos negativos e falsos positivos. Os principais fatores identificados que levam a falsos positivos são a vacinação prévia com BCG, a infeção com micobactéria não tuberculosa e erros na administração ou leitura do teste. Por outro lado, os falsos negativos podem ser justificados por erros na administração ou leitura do teste, fase inicial após exposição à micobactéria, compreendida entre 3-8 semanas, idade inferior a 6 meses, imunossupressão por VIH ou outras doenças/medicamentos, infeção viral recente e ainda malnutrição. A literatura mostra que 7-30% dos casos com diagnóstico de tuberculose pleural cursam com um teste negativo quando realizado precocemente. Adicionalmente aos fatores atrás descritos, estes falsos negativos podem justificar-se pela supressão de linfócitos T sensibilizados por células mononucleares, impedindo assim a produção dos mediadores responsáveis pela positividade do teste, isto numa fase inicial da doença. A repetição do TST com um resultado positivo verifica-se decorridos 2 meses do exame inicial numa percentagem apreciável dos casos. [3, 7, 14, 18, 28, 29, 30]

A avaliação imagiológica por radiografia simples torácica deste doente identificou o derrame pleural. O derrame da tuberculose pleural é tipicamente unilateral, como se verificou neste caso, e de pequena a média dimensão, ocupando menos de 1/3 do hemitórax afetado na maioria dos casos. A dimensão do derrame deste caso contrasta claramente com o padrão habitual, ocupando a totalidade do hemitórax e condicionando um desvio das estruturas mediastínicas, sem compromisso hemodinâmico. O estudo imagiológico foi complementado por ecografia e TC torácica. A conjugação das técnicas não evidenciou alterações parenquimatosas, presentes em 80% dos casos, mais frequentes na primoinfeção, como se aceita ser o caso deste doente. [16, 17]

O doente foi submetido à colocação de um dreno torácico para drenagem do derrame. A fundamentação deste procedimento passa por diminuir o tempo de internamento e diminuir as complicações que podem advir da cronicidade de um derrame pleural, nomeadamente a formação de um fibrotórax com consequente alteração da função pulmonar. A literatura disponível indica que, de facto, o tempo de internamento consegue ser abreviado significativamente com a drenagem do derrame, sendo este benefício diretamente proporcional à dimensão da efusão. Por outro lado, embora a drenagem resulte numa discreta redução do espessamento pleural residual a 6 e 12 meses, não parece haver alterações no que toca à mortalidade ou morbilidade dos doentes, nem na função pulmonar. Assim sendo, o benefício de drenar as efusões pleurais de forma generalizada, especialmente se o volume for inferior a 1/3 do hemitórax, não é claro. No entanto, a evidência atual confere à drenagem pleural evidência de benefício clínico e laboratorial em doentes que se apresentam febris, com derrames pleurais exuberantes e dispneicos, resultando em alívio sintomático imediato, melhoria da toracalgia e mais célere retorno à apirexia. Considerando que o nosso doente reunia todas estas características, tratava-se de um bom candidato à drenagem pleural, motivo pelo qual se optou pela realização da técnica, sem intercorrências, com boa resposta clínica. Pode-se sumarizar este ponto referindo que a abordagem conservadora pode ser considerada em doentes com derrames de pequena dimensão, de características exsudativas e clinicamente estáveis, ao passo que a colocação de dreno torácico deve ser considerada em doentes com derrames volumosos, sintomáticos, com empiema, ou cuja evolução clínica seja lenta ou com agravamento clínico. [16, 17, 24, 26, 31]

A terapêutica farmacológica deste doente passou exclusivamente pela administração de terapêutica antibacilar, não sendo realizada corticoterapia, como preconiza a Sociedade Portuguesa de Pediatria na tuberculose com envolvimento de serosas. Esta orientação não é, no entanto, unânime entre diversas entidades. A nível nacional, as normas da DGS, elaboradas pelo Programa Nacional para a Tuberculose, indicam que a administração de corticoides deve ser reservada aos casos de tuberculose meníngea e pericárdica. As normas vigentes no Reino Unido, à semelhança das anteriores, defendem a utilização de corticoterapia também nas formas meníngea e pericárdica. As normas americanas, por sua vez, elaboradas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) conjuntamente com a *American Thoracic Society* (ATS) e revistas este ano, reservam a corticoterapia para a tuberculose meníngea, onde existe forte evidência a favor de uma diminuição da mortalidade, ao passo que na tuberculose pericárdica não existe evidência sólida o suficiente que aponte para uma diminuição da ocorrência de tamponamento cardíaco ou pericardite constrictiva, motivo pelo qual não existe recomendação. Em 2017, a Cochrane® levou a cabo uma metanálise sobre os benefícios da corticoterapia na tuberculose pleural, sendo a conclusão de que não se verificam alterações na mortalidade, morbilidade, função pulmonar, sequelas pleuríticas ou risco de recidiva dos doentes, motivo pelo qual não existe evidência que suporte a associação de corticoides à terapêutica antibacilar de forma rotineira. Esta conclusão, é, no entanto, resultante de uma série de estudos realizados em adultos, motivo pelo qual a sua extrapolação para a população pediátrica motiva uma ponderação individual, pesando os possíveis riscos e benefícios da associação de corticoterapia. [16-18, 21, 24, 32, 35]

O diagnóstico de tuberculose extrapulmonar num doente imunocompetente sem contexto epidemiológico aparente ou outros fatores de risco conhecidos obriga à exclusão de infeção por VIH, tal como o doente realizou, que se mostrou negativa. O fundamento desta medida estende-se a todos os doentes com diagnóstico inaugural de tuberculose, pulmonar ou extrapulmonar, o que se entende ao constatar que a prevalência de infeção VIH nas pessoas com diagnóstico de tuberculose é 50 vezes maior do que na população geral. Na verdade, em Portugal, a tuberculose assume-se como a mais frequente doença definidora de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), fundamentando mais fortemente esta medida. Trata-se, portanto, de um gesto altamente custo/efetivo no diagnóstico precoce de uma doença cuja correta orientação

dos doentes o mais precocemente possível altera significativamente o prognóstico. Em 2016, verificou-se em Portugal que apenas 70% dos doentes com primeiro diagnóstico bacteriológico confirmado de tuberculose foram também investigados para infeção por VIH, o que fica francamente aquém do desejado. Este número toma especial relevância quando constatamos que Portugal apresenta, dentro de um grupo de 20 países Europeus analisados pela OMS em 2016, a 2ª maior taxa de diagnóstico de infeção por VIH aquando do diagnóstico inaugural de tuberculose, fixando-se nos 13,9%. [3, 4, 14, 22, 33]

Na investigação do doente realizou-se um ecocardiograma transtorácico, que evidenciou uma imagem pediculada no teto da aurícula direita, não confirmada em exames posteriores. No entanto, poderia representar uma endocardite infecciosa a *Mycobacterium tuberculosis*, uma etiologia muito rara de endocardite, bem como uma complicação muito rara de tuberculose. Uma revisão sistemática de 2015 registou 50 casos em todo o mundo diagnosticados entre 2000 e 2013, sendo a grande maioria dos doentes indivíduos não vacinados, portadores de válvulas artificiais, detentores de comorbidades como VIH, ou outra causa de imunossupressão, ou hepatite C, e o tipo de tuberculose verificada do tipo disseminado, ou miliar. Nos EUA, até 2016, apenas 1 caso de endocardite infecciosa de etiologia por *Mycobacterium tuberculosis* num doente imunocompetente sem fatores de risco identificáveis foi reportado, o que espelha a raridade desta entidade em crianças saudáveis num país desenvolvido. Os dados referentes ao prognóstico deste diagnóstico são, à semelhança da incidência da doença, escassos, e a maior série disponível aponta para uma sobrevivência livre de eventos a 5 anos de 50%, e uma taxa de mortalidade de 34%. É preciso, no entanto destacar que, tratando-se de uma patologia encontrada em doentes portadores de múltiplas comorbidades, a mortalidade apresentada pode não se relacionar exclusivamente com a endocardite, mas também com os órgãos e sistemas afetados pelas comorbidades. Quanto à terapêutica, não existem neste momento orientações formais para a endocardite tuberculosa, sendo que a literatura recomenda a utilização de um esquema de antibacilares dirigido à tuberculose miliar e guiado pelo TSA, ou seja, terapêutica quadrupla com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e estreptomicina durante 2 meses, seguida de isoniazida e rifampicina durante 7 meses, podendo a duração do tratamento ser estendida. [10, 11, 18, 34]

O rastreio de contactos bem-sucedido foi fundamental na identificação da fonte de contágio, permitindo o tratamento adequado das crianças doentes e travando um potencial foco de doença na comunidade.

Para terminar, o caso apresentado mostra como uma patologia tão frequente como a tuberculose pode manifestar-se num quadro sugestivo, mas raramente típico. As formas extrapulmonares, nomeadamente a tuberculose pleural, que aqui se abordou, acrescentam uma dose particularmente elevada de variabilidade às suas apresentações, especialmente quando integradas na população pediátrica, onde a clínica e a sintomatologia muitas vezes são discordantes. O nosso adolescente exemplifica bem esse fenómeno, pois a duração da evolução do quadro clínico foi arrastada o suficiente para que o seu corpo se adaptasse, fazendo com que as suas queixas em nada fizessem prever a exuberância do derrame apurado. A investigação realizada permitiu um diagnóstico acertado e início de terapêutica num *timing* adequado, ajudando a que este seja um caso de sucesso terapêutico, com uma excelente recuperação e sem consequências aparentes do quadro agudo. Mas para isso é necessário estar alerta para os quadros mais atípicos, escrutinando todas as pistas fornecidas, até que o diagnóstico correto seja apurado e o tratamento adequado iniciado, procurando sempre o prognóstico mais favorável para todos os doentes.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Filipa Nunes, obrigado pela orientação e tutoria na elaboração deste trabalho.

À Faculdade de Medicina de Lisboa, obrigado por me capacitar com a arte que agora pratico.

À minha família, obrigado pela educação, confiança e orgulho que me trouxe até aqui.

Aos colegas da arbitragem, minha segunda família, obrigado por tornarem a vida um verdadeiro presente.

À minha namorada e agora colega de profissão, obrigado pela paciência, apoio e insistência que me faz chegar sempre mais longe.

A mim mesmo, parabéns e obrigado.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - World Health Organization (2018) Global tuberculosis report 2018
- 2 - European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe (2018) Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018 – 2016 data
- 3 - Programa Nacional para a Tuberculose (2018) Tuberculose em Portugal | Desafios e Estratégias 2018
- 4 - American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention (1999) Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in adults and Children. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine 2000; 161:1376-1395
- 5- Silva, T., Francisco, T., Varandas, L., Brito, M. (2016) Tuberculose extrapulmonar em pediatria: um desafio diagnóstico. Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas 2016; 12(3):125-130
- 6 - Cruz, A., Starke, J. (2007) Clínic manifestations of tuberculosis in children. Pediatric Respiratory Reviews 2007; 8:107-117
- 7 - Bento, J., Silva, A., Rodrigues, F., Duarte, R. (2011) Métodos diagnósticos em tuberculose. Acta Médica Portuguesa 2011; 24:145-154
- 8 - Carvalho, A., Carvalho, I., Marques, L., Pereira, L., Brito, M., Duarte, R. (2014) Consenso sobre a abordagem da criança exposta a doente com tuberculose. Acta Pediátrica Portuguesa 2014; 45:242-251
- 9 – Colditz, A., Brewer, F., Berkey ,C. (1994) Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. Journal of the American Medical Association 1994; 271:698–702
- 10 - Yuan, S. (2014) Mycobacterial endocarditis: a comprehensive review. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery 2015; 30(1):93-103

- 11 - Sass, L., Ziemba, K., Heiser, E., Mauriello, C., Werner, A., Aguiar, M., Nyalwidhe, J., Cunnion, K. (2014) A 1-year-old with mycobacterium tuberculosis endocarditis with mass spectrometry analysis of cardiac vegetation composition. *Journal of Pediatric Infectious Diseases Society* 2016; 5(1):85-88
- 12 - Nelson, L., Wells., C. (2004) Global epidemiology of childhood tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2004; 8(5):636-647
- 13 - Newton, S., Brent, A., Anderson, S., Kampmann B. (2008) Paediatric Tuberculosis. *Lancet Infectious Diseases* 2008; 8(8):498-510
- 14 - Adams, L., Starke, J. (2019) Tuberculosis disease in children. UpToDate 2019, consultado a 28 de maio de 2019
- 15 - Mandalakas, A., Starke, J. (2005) Current concepts of childhood tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16(2): 93
- 16 - Morné, V., Allwood, B., Diacon, A., Koegelenberg, C. (2015) Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *Journal of Thoracic disease* 2015; 7(6):981-991
- 17 - Zhai, K., Lu, Y., Shi, H. (2016) Tuberculous pleural effusion. *Journal of thoracic disease* 2016; 8(7): 486-494
- 18 - Pereira, L., Marques, L., Castro, C., Vaz, L. (2003) Diagnóstico e tratamento da tuberculose em Pediatria. *Acta Pediátrica Portuguesa* 2003; 2(34):113-116
- 19 - Rei, S. (2017) Tuberculose Multirresistente em Idade Pediátrica: Diagnóstico e Tratamento. Trabalho Final De Mestrado Integrado Em Medicina. Faculdade de Medicina – Universidade de Lisboa, Lisboa.
- 20 - Van der Watt, J., Harrison, T., Benatar, M., Heckman, J. (2011) Polyneuropathy, anti-tuberculosis treatment and the role of pyridoxine in the HIV/AIDS era: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15:722-728
- 21 - Nahid, P., Doman, S., Alipanah, N., Barry, P., Brozek, J. et al (2016) Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control And Prevention/Infectious Diseases Society Of America Clinical Practice Guidelines: Treatment Of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Infectious Diseases Society of America* 2016

- 22 – Duarte, R., Brito, M., Villar, M., Correia, A. (2017) Manual de Tuberculose e Micobactérias não tuberculosas. Normas e Recomendações da Direcção-Geral de Saúde.
- 23 – Direcção-Geral de Saúde (2016) Vacinação de crianças (<6 anos de idade) pertencentes a grupos de risco para a tuberculose com a vacina BCG. Norma 001/2016 de 12/02/2016 da DGS.
- 24 – Frye, M., Huggins, J. (2019) Tuberculous pleural effusion. UpToDate 2019, consultado a 28 de maio de 2019
- 25 – Afsharpaiman, S., Izadi M., Ajudani, R., Khosravi, M. (2016) Pleural effusion in Children: A Review Article and Literature Review. International Journal of Medical Reviews 2016; 3(1):365-370
- 26 – Balfour-Lynn, I., Abrahamson, G., Hartley, J., King, S., Parikh, D., Spencer, D., Thomson, A., Urquhart, D. (2005) BTS guidelines for the management of pleural infection in children. British Thoracic Society Journal 2005; 60(1); i1-i21
- 27 – Al-Marri, M., Kirkpatrick, M. (2000) Erythrocyte sedimentation rate in childhood tuberculosis: Is it still worthwhile?. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 2000; 4(3):237-239
- 28 – Nayak, S., Acharjya B. (2012) Mantoux test and its interpretation. Indian Dermatology Online Journal 2012; 3(1):2-6
- 29 – Lockman, S., Tappero J., Kenyon, T., Rumisha, D., Huebner, R., Binin, N. (1998) Tuberculin reactivity in a pediatric population with high vaccination coverage. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3(1);23-30
- 30 – Duarte, R., Amado, J., Lucas, H., Sapage, J. (2007) Tratamento da tuberculose latente: Revisão das normas, 2006. Revista Portuguesa de Pneumologia 2007; XIII(3):397-418
- 31 – Lai, Y., Chao, T., Lin, A. (2003) Pigtail drainage in the treatment of tuberculous pleural effusions: a randomized study. Thorax 2003; 58(2):149-151

- 32 – Ryan, H., Yoo, J., Darsini, P. (2017) Corticosteroids for tuberculous pleurisy. Cochrane database of systemic reviews 2017; Issue 3
- 33 – Direcção-Geral da Saúde (2007) Rastreio de infeção VIH nos doentes com tuberculose. Circular Normativa Nº: 19/DSCS/PNT de 17/10/07 da DGS
- 34 – Organização Mundial de Saúde (2004) Tratamento da tuberculose: linhas orientadoras para programas nacionais. DGS, 2004
- 35 – National Institute for Health and Care Excellence (2016) Tuberculosis. NICE guideline, 2016